

FACULTÉ DE MÉDECINE

LES INJECTIONS INTRAVEINEUSES de Convallatoxine en Thérapeutique cardiaque

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 8 Février 1933

PAR

Pierre THOMAS

Docteur en Pharmacie de l'Université de Nancy

Ancien Interne des Hôpitaux de Nancy

Diplômé d'Hygiène

Né à Plancher-les-Mines (Haute-Saône), le 15 Octobre 1903

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. VIRES, professeur, *président*.
RIMBAUD, professeur.
CARRIEU, professeur.
JANBON, prof. agrégé.

assesseurs

MONTPELLIER
IMPRIMERIE MARI-LAVIT
1, RUE DE SAUVAGES, 1

1933

LES INJECTIONS INTRAVEINEUSES

de CONVALLATOXINE en THÉRAPEUTIQUE CARDIAQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE

LES INJECTIONS INTRAVEINEUSES
de Convallatoxine
en Thérapeutique cardiaque

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 8 Février 1933

PAR

Pierre THOMAS

Docteur en Pharmacie de l'Université de Nancy

Ancien Interne des Hôpitaux de Nancy

Diplômé d'Hygiène

Né à Plancher-les-Mines (Haute-Saône), le 15 Octobre 1903

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. VIRES, professeur, *président*.
RIMBAUD, professeur.
CARRIEU, professeur.
JANBON, prof. agrégé.

assesseurs

MONTPELLIER
IMPRIMERIE MARI-LAVIT
1, RUE DE SAUVAGES, 1

1933

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie	MM. J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI.
Physiologie.	E. HEDON.
Chimie biologique et médicale.....	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Botanique et histoire naturelle médicales.....	GALAVIELLE.
Anatomie pathologique	GRYNFELTT.
Microbiologie	LISBONNE, <i>assès.</i>
Pathologie et thérapeutique générale.....	BOSC.
Thérapeutique et matière médicale.....	BOUDET.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	N...
Hygiène.	BERTIN-SANS.
Médecine légale et médecine sociale.....	GAUSSEL
Pathologie médicale et clinique propédeutique.....	GIRAUD.
Clinique médicale.	VIRES.
Clinique chirurgicale.	RIMBAUD.
Clinique obstétricale.	MASSABUAU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....	RICHE
Clinique des maladies des enfants et hyg. du 1er âge.	P. DELMAS.
Clinique de dermatosyphiligraphie	EUZIERE, <i>doyen.</i>
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	LEENHARDT
Clinique des maladies des voies urinaires.....	MARGAROT.
Clinique gynécologique.	ETIENNE.
Clinique ophtalmologique.....	JEANBRAU.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.	LAPEYRE.
Physiologie (ch. de c.).....	VILLARD.
Matière médicale (ch. de c.).....	TERRACOL.
Hygiène (ch. de c.).....	L. HEDON.
Radiologie.	CABANNES.
	CARRIEU.
	LAMARQUE.

Honorariat

Doyen honoraire : M. MAIRET

Professeurs honoraires :

MM. RODET, TEDENAT, MAIRET, GRANEL, VALLOIS, FORGUE ESTOR
BERTIN-SANS

Chargés des Cours Complémentaires

Anatomie.	MM. LAUX.
Histologie.	GRANEL.
Physiologie.	L. HEDON, <i>prof.</i>
Chimie appliquée à la clinique.....	CRISTOL
Pathologie expérimentale.	PAGES.
Pharmacologie.	GALAVIELLE, <i>prof.</i>
Matière médicale.	CABANNES, <i>prof.</i>
Hygiène.	CARRIEU, <i>prof.</i>
Pathologie médicale.	PUECH.
Pathologie externe.	AIMES
Médecine opératoire.	SOUBEYRAN, <i>agr.</i>
Accouchements.	COLL DE CARRERA
Clinique phthisiologique	GAUSSEL.
Clinique propédeutique médicale.....	BOULET.
Stomatologie.	Dr WATON.

Agrégés en exercice

MM. BOULET.	Chirurgie...	MM. AIMES.
PAGES.		N...
PUECH.	Anatomie...	LAUX.
JANBON.	Chimie.....	X...
	Physique...	N...
	Obstétrique.	COLL DE CARRERA.
	Histologie...	GRANEL.

Examinateurs de la Thèse

MM. VIRES, *prof., président.*
RIMBAUD, *professeur.*

MM. CARRIEU, *professeur.*
JANBON, *prof. agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.



A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VIRES

Professeur de Clinique médicale

Officier de la Légion d'honneur

*qui a bien voulu nous donner le sujet
de notre thèse et nous faire le grand
honneur d'en accepter la présidence*

A MON JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RIMBAUD

Professeur de Clinique médicale

Officier de la Légion d'honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARRIEU

Professeur d'Hygiène

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE JANBON

INTRODUCTION

Les propriétés thérapeutiques du muguet sont connues depuis longtemps car, dès le xvi^e siècle, certains auteurs lui avaient déjà reconnu son action tonocardiaque et diurétique (COUPEROT).

Mais ce n'est que vers la fin du siècle dernier que furent consacrés de nombreux travaux à l'étude chimique, physiologique et thérapeutique de cette plante, si commune dans nos régions.

Successivement, l'action thérapeutique du muguet fut prônée par les uns, discutée par les autres, puis ce médicament tomba quelque peu dans l'oubli pour n'occuper qu'une place fort modeste dans la gamme des médicaments tonocardiaques.

Il y a quelques années à peine, certains auteurs utilisèrent en thérapeutique cardiaque, non plus le muguet sous forme d'extract ou de teinture, mais son principe actif, la convallamarine. Ils obtinrent des résultats satisfaisants et, tout dernièrement, en 1932, de nouveaux essais étaient tentés en clinique avec la convallatoxine, glucoside isolé du muguet à l'état d'extrême pureté.

Il nous a paru intéressant, à l'instigation de M. le Professeur Vires, d'étudier par nous-même, en clini-

que, les effets thérapeutiques de la convallatoxine et de contribuer ainsi, dans une modeste part, à l'étude de ses propriétés et de ses indications thérapeutiques.

Nous avons divisé notre travail en deux parties. La première partie expose brièvement les propriétés du muguet et de ses principes actifs dans l'ordre suivant :

Chapitre I : Etude botanique.

Chapitre II : Etude chimique.

Chapitre III : Etude physiologique.

a) du convallaria maialis ;

b) de la convallamarine ;

c) de la convallarine.

Chapitre IV : Etude thérapeutique.

a) du convallaria maialis ;

b) de la convallamarine.

La deuxième partie est consacrée à l'étude de la convallatoxine et à l'exposé de nos observations personnelles ;

Chapitre I : Etude chimique.

Chapitre II : Etude physiologique.

Chapitre III : Etude thérapeutique,

Observations.

Conclusions.

PREMIERE PARTIE

LE MUGUET
ET SES PRINCIPES ACTIFS
EN THERAPEUTIQUE CARDIAQUE

CHAPITRE PREMIER

ETUDE BOTANIQUE

Le muguet de mai (*convallaria maialis* de LINNÉ) est une petite plante de la famille des liliacées, qui croit dans les bois et dans les endroits ombragés.

La souche est rhizomateuse, vivace. Les feuilles sont réduites à deux, ovales, lancéolées, sessiles. Les fleurs blanches, en grappe, qui paraissent en mai ou juin, portées par une hampe de 15 à 20 cm., s'élèvent au milieu des feuilles. Le périanthe est gamosépale, les étamines sont au nombre de six et l'ovaire possède trois loges surmontées de trois stigmates. Le fruit est une baie globuleuse, rouge à maturité et comprenant trois loges monospermes.

On utilise, en thérapeutique, les rhizomes, les feuilles ou les fleurs, dont l'odeur est agréable et caractéristique (LAIGRE, ROSTAING, FONSSAGRIVES).

CHAPITRE II

ETUDE CHIMIQUE

Ce fut WALZ qui, le premier, en 1858, retira du convallaria maialis deux glucosides : la convallamarine et la convallarine.

Ses travaux sont repris en 1865 par Stanislas MARTIN, qui extrait du muguet un alcaloïde : la maialine, et un acide : l'acide maialique, deux corps qui ne purent être retrouvés par les auteurs suivants (TANRET).

En 1867, MARMÉ identifie de nouveau les deux glucosides de WALZ et, par la suite, l'étude chimique du muguet et de ses principes actifs fait l'objet de nombreux travaux (HARDY, TANRET, LANGLEBERT, BARDET).

LANGLEBERT obtient la convallamarine en précipitant par l'acétate de plomb un extrait aqueux de la plante entière. Il élimine l'excès de plomb par l'hydrogène sulfuré, puis, après filtration, précipite les glucosides par une solution de tannin. Les tannates obtenus sont dissous dans l'alcool puis décomposés par un lait de chaux. La solution filtrée est ensuite évaporée.

Ce mode de préparation donnerait seulement un mélange de convallamarine et de convallarine (LAIGRE).

TANRET emploie de la teinture de muguet obtenue avec la plante entière. Il précipite par le sous-acétate de plomb, filtre, élimine l'excès de plomb par l'acide sulfurique. Puis, après neutralisation, il distille, pour chasser l'alcool. La liqueur refroidie et filtrée est traitée par du tannin en présence de carbonate de soude, qui neutralise. Le tannate de convallamarine, qui précipite, est repris et dissous par l'alcool à 60° ; la solution est décolorée par du charbon, puis décomposée par l'oxyde de zinc. On filtre et on évapore à siccité.

Pour avoir de la convallamarine très pure, LAIGRE conseille de traiter le tannate par de l'hydrate de zinc en solution aqueuse. Après décomposition, seule la convallamarine est entraînée par cette solution aqueuse, tandis que le résidu, repris par l'alcool, donne une solution alcoolique de convallarine.

HARDY obtient la convallamarine à l'état amorphe en traitant l'extract aqueux acidulé du muguet suivant le procédé de DRAGGENDORFF, c'est-à-dire par l'alcool, puis par le chloroforme ou l'alcool amylique.

La convallamarine est un glucoside se présentant sous la forme de petits cristaux blancs, de saveur amère, solubles dans l'eau, l'alcool éthylique et l'alcool méthylique, insolubles dans l'éther, le chloroforme et l'alcool amylique.

La solution alcoolique est lévogyre.

Traitée par les acides minéraux étendus, la convallamarine se dédouble, à l'ébullition, en glucose et en

convallamarétine, substance cristallisable, très soluble dans l'éther (TANRET, LAIGRE).

La convallarine est un glucoside qui cristallise en prismes rectangulaires, insolubles dans l'eau, très solubles dans l'alcool, qui fondent et se décomposent à 100°.

Sous l'action des acides minéraux étendus, à l'ébullition, la convallarine se décompose en glucose et en convallarétine, substance très soluble dans l'éther (TANRET, LAIGRE)

CHAPITRE III

ETUDE PHYSIOLOGIQUE

I. — ETUDE PHYSIOLOGIQUE DU CONVALLARIA MAIALIS

Dès 1881, BOGOGAWLENSKY avait étudié l'action physiologique du muguet sur le cœur de grenouille et il avait constaté un renforcement notable des contractions cardiaques.

C'est en 1882 que Germain SÉE, étudiant longuement l'action de l'extrait de muguet sur les animaux à sang froid et à sang chaud, et, en particulier, sur le chien, met nettement en lumière les propriétés physiologiques du convallaria maialis.

A faible dose, dans une première période, le muguet ralentit les contractions cardiaques et augmente leur énergie ; la tension sanguine est augmentée et les mouvements respiratoires sont moins fréquents et plus amples.

Après cette période, dénommée période utile et thérapeutique, le rythme cardiaque, l'énergie des pulsa-

tions deviennent irréguliers et s'accompagnent d'intermittences du cœur et de vomissements.

Puis, dans la période terminale, le pouls devient petit, fréquent ; les mouvements respiratoires se font de plus en plus lents et amples ; la tension sanguine baisse. Enfin, le cœur s'arrête en systole, tandis que la respiration persiste encore quelques instants.

Avec de fortes doses de muguet, la période thérapeutique ne se produit pas et le cœur s'arrête rapidement, tétanisé, en systole.

Le suc de muguet est sans action sur le système nerveux ; l'excitabilité des nerfs et le pouvoir réflexe des centres nerveux ne sont pas modifiés.

Ces travaux sont ensuite repris et confirmés par de nombreux auteurs (COZE et SIMON, REBOUL, POUCHET et CHEVALIER) et, en particulier, par LAIGRE qui, outre les propriétés physiologiques mises en évidence par G. SÉE, démontre expérimentalement l'action très intense du muguet sur les sécrétions et principalement sur la sécrétion urinaire qui est fortement activée.

II. — ETUDE PHYSIOLOGIQUE DE LA CONVALLAMARINE

L'action physiologique de la convallamarine est étudiée tout d'abord par MARMÉ, en 1867, puis successivement par REBOUL, BARDET, POUCHET et CHEVALIER, LAIGRE, MAUREL.

A doses toxiques, la convallamarine produit rapidement l'arrêt du cœur en systole, succédant à une

courte période d'augmentation d'amplitude, puis d'irrégularités des mouvements cardiaques (LAIGRE).

Cette toxicité de la convallamarine sur le cœur serait due soit à une action excitante sur les nerfs modérateurs du cœur (REBOUL), soit à une action directe sur la fibre musculaire cardiaque (BARDET).

A faibles doses, il se produit, de suite après l'injection intraveineuse, un ralentissement des contractions cardiaques, une augmentation de leur énergie, une accélération de la respiration et une légère augmentation de la tension sanguine. Puis, peu à peu, celle-ci diminue pendant que les contractions cardiaques ne varient pas. Cette période, période thérapeutique, dure longtemps, avec des doses faibles.

A doses plus fortes, la respiration s'accélère jusqu'à la dyspnée, les battements du cœur s'accroissent, la tension sanguine baisse. Puis le cœur s'arrête brusquement en systole après une chute brutale de la pression artérielle (LAIGRE).

La convallamarine possède, en outre, une légère action purgative et une action excitante très intense sur les sécrétions salivaires et urinaires. Par contre, elle ne paraît exercer aucune influence sur le système nerveux (LAIGRE).

III. — ETUDE PHYSIOLOGIQUE DE LA CONVALLARINE

POUCHET et CHEVALIER, LAIGRE étudient, en 1903, l'action de la convallarine sur les animaux à sang froid et à sang chaud.

La convallarine produit tout d'abord un ralentissement et une augmentation d'énergie des battements cardiaques. La tension sanguine est légèrement augmentée ; la respiration se ralentit. Puis, au bout d'une heure, la dyspnée s'établit, les battements cardiaques deviennent de plus en plus fréquents, des convulsions apparaissent. Enfin, la tension sanguine baisse progressivement et le cœur s'arrête brusquement, en diastole, gorgé de sang.

Une diarrhée abondante et l'émission de gaz traduisent l'irritation de l'intestin.

De cette étude physiologique du muguet et de ses principes actifs, nous déduirons les conclusions suivantes :

Le convallaria maialis et la convallamarine, employés à doses thérapeutiques, produisent un ralentissement et une augmentation d'amplitude des contractions cardiaques, ainsi qu'une diurèse abondante.

La convallarine possède seulement une action irritante sur le cœur et sur l'intestin et se comporte comme un purgatif drastique (LAIGRE).

CHAPITRE IV

ETUDE THERAPEUTIQUE

I. — ETUDE THERAPEUTIQUE DU CONVALLARIA MAIALIS

Après la découverte de la convallamarine et de la convallarine par WALZ, en 1858, et les travaux de MARMÉ, en 1867, le convallaria maialis est étudié au point de vue thérapeutique et, dès 1880, deux médecins russes, TROÏTSKY et BOGOGAWLENSKY publient des observations relatant ses effets tonicardiaques.

En 1882, Germain SÉE consacre une longue étude à l'action thérapeutique du muguet et considère, dès lors, celui-ci comme un excellent tonique du cœur et des vaisseaux et comme l'égal de la digitale.

Ces travaux sont repris par de nombreux auteurs ; les uns reconnaissent au muguet les mêmes propriétés et les mêmes succès thérapeutiques que ceux publiés par G. SÉE, tandis que d'autres, au contraire, n'obtiennent pas des résultats aussi favorables (ROSTAING), divergence de résultats due probablement à la diversité

des préparations employées (LAIGRE) ou plus simplement à ce que le muguet n'agirait que dans des conditions bien déterminées et serait susceptible d'échec comme tout médicament (ROSTAING).

Quoiqu'il en soit, toutes ces recherches thérapeutiques, confirmées d'ailleurs par les travaux physiologiques que nous avons rapportés précédemment, contribuent à définir nettement l'action thérapeutique du muguet et à lui marquer sa place parmi les autres médicaments tonocardiaques.

Le muguet a une action tonique sur la fibre du myocarde ; il ralentit, régularise et renforce les battements cardiaques. Les palpitations douloureuses qui accompagnent la tachycardie, sont soulagées et même souvent supprimées.

La dyspnée cardiaque est bien améliorée et les malades accusent une sensation de bien-être et de respiration plus facile.

Le muguet n'a pas d'action directe sur les vaisseaux ; il modifie et augmente la tension sanguine par action sur le cœur.

L'action diurétique est très intense et se prolonge quelques jours après avoir cessé l'administration du médicament.

Sur l'appareil digestif, le muguet exerce parfois une action laxative, action due à la convallarine, mais on n'observe jamais des phénomènes d'intolérance tels que salivation, nausées et vomissements.

II. — ETUDE THERAPEUTIQUE DE LA CONVALLAMARINE

Si l'action thérapeutique du muguet était connue et utilisée depuis longtemps, ce fut seulement en 1925 que LAUBRY et ROUTIER utilisent les premiers, en clinique, les effets thérapeutiques de la convallamarine. Ils déterminent tout d'abord comme dose thérapeutique, la dose de cinq milligrammes en solution dans un centimètre cube d'eau isotonique et reconnaissent la voie intraveineuse comme la seule possible et efficace, les injections intramusculaires étant très douloureuses.

Les injections doivent être strictement intraveineuses, car le liquide injecté dans le tissu cellulaire sous-cutané produit, comme pour l'ouabaine, une réaction très vive et très douloureuse.

Ces auteurs recueillent de nombreuses observations et, soit qu'ils emploient la convallamarine d'emblée, soit qu'ils l'utilisent après échec des toni-cardiaques usuels, ils obtiennent de remarquables effets thérapeutiques : diurèse abondante, fonte des œdèmes, amélioration des symptômes fonctionnels.

Ils en font l'égal de la digitale et de l'ouabaine.

Successivement LAIGNEL-LAVASTINE et Paul GEORGE, COUPEROT ; DUMAS, BRUNAT et VERNAUD ; LAUBRY et TROCMÉ utilisent les propriétés thérapeutiques de la convallamarine avec des résultats favorables et voici les conclusions que l'on peut déduire de tous ces travaux :

La convallamarine s'emploie en injections intraveineuses à la dose de 5 milligrammes par jour,

A doses supérieures, on a pu observer des phénomènes d'intolérance, tels que diarrhée, nausées, vomissements. La convallamarine ne s'accumule pas dans l'organisme et l'on peut faire des séries de 10 à 20 injections.

Les injections de convallamarine produisent rapidement un renforcement et un ralentissement de la contraction cardiaque, une légère augmentation de la tension artérielle, une diurèse abondante, la disparition des œdèmes, ainsi qu'une amélioration de la dyspnée et des autres troubles fonctionnels.

La convallamarine paraît produire ses meilleurs effets thérapeutiques dans les cas d'insuffisance ventriculaire gauche avec tachyarythmie.

Elle peut dans certains cas, donner des résultats là où les autres tonicardiaques ont échoué ; elle peut les réactiver.

La convallarine ne possède que des propriétés laxatives non utilisées en thérapeutique,

DEUXIEME PARTIE

**LA CONVALLATOXINE
EN THERAPEUTIQUE CARDIAQUE**

CHAPITRE PREMIER

ETUDE CHIMIQUE

Les heureux résultats donnés par les injections de convallamarine en thérapeutique cardiaque attirèrent de nouveau l'attention des chimistes sur ce glucoside du muguet.

Aussi KARRER en 1929, reprend l'étude chimique du convallaria maialis et en retire, par le procédé de préparation exposé ci-dessous, un glucoside cristallisé et pur auquel il donne le nom de Convallatoxine.

Ce corps qui, très probablement, n'est autre que de la convallamarine à l'état de pureté, a une toxicité bien supérieure à celle de cette dernière.

KARRER prépare la convallatoxine en utilisant des fleurs de muguet qu'il dessèche et pulvérise finement. Puis, celles-ci sont épuisées par l'eau et la solution obtenue est déféquée par l'acétate de plomb. On filtre et on ajoute au filtrat une grande quantité de charbon animal en poudre, qui adsorbe la substance amère en solution dans l'eau. Le charbon recueilli par filtration est desséché, puis épuisé au chloroforme. Celui-ci, par distillation, abandonne un résidu qui cristallise partiellement et qui est purifié par cristallisations successives dans divers solvants.

La convallatoxine se présente sous forme de cristaux en aiguilles incolores, fondant à 212-213°, solubles dans l'alcool et l'acétone, peu solubles ou même insolubles dans les autres solvants. Elle est inactive sur la lumière polarisée, tandis que la convallamarine est lévogyre. Traitée par l'anhydride acétique et l'acide sulfurique, suivant la réaction de LIEBERMANN, elle donne une coloration rouge virant très rapidement au vert.

CHAPITRE II

ETUDE PHYSIOLOGIQUE

L'action physiologique de la convallatoxine a été expérimentée longuement par FROMHERZ et WELSCH, en 1931, sur des animaux à sang froid et à sang chaud (+).

Sur la grenouille verte mâle, d'après la méthode sans limite de temps, l'expérience a révélé une toxicité très grande, d'environ 3.000.000 à 3.500.000 unités grenouilles (poids de cet animal tué par 1 gramme de glucoside), alors que celle de la convallamarine n'est que de 50.000 à 150.000 unités grenouilles.

Cette toxicité est également supérieure à celle de tous les glucosides tonicardiaques, notamment à celle des strophantines qui varie de 1 à 2.000.000 unités grenouilles.

Sur le cœur de grenouille isolé, la convallatoxine produit d'abord, d'une façon inconstante, une augmentation d'amplitude des contractions, puis un accrois-

(+) Travaux effectués dans les Laboratoires de Pharmacologie HOFFMANN-LA ROCHE, à Bâle.

sement régulier du tonus du cœur, avec diminution progressive de la diastole, et enfin l'arrêt du cœur en systole.

L'action sur le cœur et l'arrêt en systole se produisent encore avec des concentrations limites de $1/500.000$ et $1/1.000.000$.

Cette action sur le muscle cardiaque isolé, est facilement réversible par lavages répétés avec la solution de RINGER ; réversibilité qui se produit aussi avec les glucosides du groupe des strophantines, mais non avec ceux de la digitale.

La convallatoxine a donc des propriétés cardiotoxiques comparables à celles de la strophantine et des glucosides analogues.

FROMHERZ et WELSCH ont utilisé le chat pour étudier la toxicité de la convallatoxine sur les animaux à sang chaud. Dans ce but, ils prennent une série de chats, dont ils notent le poids et les traitent suivant la méthode de HATCHER-MAGNUS. La mort des animaux traités ainsi par la convallatoxine en injections intra-veineuses, se produit en des temps et avec des doses différentes, suivant les sujets, et l'on obtient comme dose mortelle moyenne la dose de 0,077 en milligramme/kilog.

Alors que pour les strophantines, 0 mmgr. 1 à 0 mmgr. 2 sont nécessaires pour arriver au même résultat, ces expériences démontrent nettement la grande toxicité du glucoside isolé par KARRER.

Pour établir la durée d'action de la convallatoxine, les auteurs injectent tout d'abord chez une série de chats de poids connus, selon la méthode de OKHUSIMA, une première dose correspondant à 60 % de la dose

mortelle, 0 mmgr. 077 kilog. Aucun des animaux ne meurt. Puis, après un nombre variable d'heures, on injecte, chez les animaux ainsi traités, la même solution de convallatoxine jusqu'à ce que se produise l'arrêt du cœur. On note en mmgr./kilog, la dose supplémentaire qui a été nécessaire pour causer la mort de l'animal, et, par un calcul, dans le détail duquel il est inutile d'entrer ici, on établit ainsi la quantité de toxique qui restait dans la circulation des animaux au moment de la deuxième injection.

Ces recherches démontrent que 4 heures après la première injection, la totalité de la dose préalable existe encore dans l'organisme des animaux. Après ce temps, le glucoside disparaît très rapidement et 18 à 24 heures après il n'est plus possible de le déceler dans la circulation.

La convallatoxine s'élimine donc très rapidement et ne possède qu'une durée d'action très courte que l'on peut estimer de 4 à 8 heures ; donnée qui concorde d'ailleurs avec la réversibilité facile du toxique sur le cœur de grenouille isolé.

En résumé, la convallatoxine, que ses propriétés physiologiques rapprochent beaucoup de la strophanthine, est un glucoside d'une activité extrêmement élevée, d'une durée d'action très courte, et d'une élimination rapide.

CHAPITRE III

ETUDE THERAPEUTIQUE

Les expériences physiologiques ayant montré l'activité tonicardiaque de la convallatoxine, et sa grande analogie avec la strophantine, des essais devaient être tentés en clinique pour établir la valeur et les indications thérapeutiques de ce glucoside.

Dans ce but, il fut préparé (+) des ampoules de un centimètre cube contenant 0 mmgr. 143 de convallatoxine et correspondant à 500 unités grenouilles, posologie équivalente à celle adoptée pour l'ouabaine (1/4-1/2 mmgr. soit 250-500 unités grenouilles).

Les injections se font par voie intraveineuse, car la voie buccale paraît peu efficace et nécessite des doses beaucoup plus élevées de glucoside. Quant aux voies hypodermique ou intramusculaire, elles sont douloureuses comme pour l'ouabaine.

AUBERTIN, LÉVY et WESTER publient les premiers, en mai 1932, toute une série d'observations sur l'action

(+) Par les Laboratoires HOFFMANN-LA ROCHE et Cie.

thérapeutique de la convallatoxine dans différentes formes d'insuffisance cardiaque.

Ces auteurs font des séries de cinq à dix injections quotidiennes de une et parfois deux ampoules, sans jamais observer aucun accident.

De leurs observations, il résulte que la convallatoxine est un médicament tonicardiaque efficace, provoquant dans nombre de cas une amélioration des troubles fonctionnels, un ralentissement du pouls, une régression de la stase pulmonaire et hépatique, ainsi qu'une diurèse abondante, accompagnée de la fonte des œdèmes.

L'activité du médicament et, en particulier, l'action sur la diurèse, se produiraient surtout à partir de la cinquième injection.

Quant aux indications, la convallatoxine exercerait une action favorable, principalement dans l'insuffisance cardiaque à type d'asystolie classique plutôt que dans l'insuffisance ventriculaire gauche et ses manifestations paroxystiques.

Pour ces auteurs, la convallatoxine, malgré ses propriétés cardiotoniques évidentes, ne paraît pas présenter de supériorité sur la digitaline ou l'ouabaine.

Dans les observations que nous allons exposer maintenant, on a constamment utilisé des ampoules de un centimètre cube, dosées à 0 mmgr. 25 de glucoside par cc.

On a fait, dans certains cas, des séries prolongées d'injections quotidiennes et on n'a jamais observé des phénomènes d'intolérance tels que nausées et vomis-

sements, signalés par les auteurs dans l'emploi de la convallamarine intraveineuse.

De plus, il nous est arrivé, au cours d'une injection d'introduire quelques gouttes du liquide dans le tissu cellulaire sous-cutané du pli du coude.

Nous n'avons observé aucune réaction, pas de douleur, ni d'inflammation.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I (+).

A... Basile, 46 ans, cultivateur. Salle Bichat, Lit 11.

Insuffisance ventriculaire gauche et hépato-rénale.

Entre le 22 mars 1932. Le malade a eu une pneumonie du sommet droit, il y a deux mois. Depuis, il accuse des poussées d'hyperthermie et une expectoration abondante. Il y a quelques jours, le malade, très dyspnéique, a ressenti une grande fatigue et a remarqué la présence d'importants œdèmes à ses membres inférieurs. Il entre à l'hôpital.

Le 22 mars, à l'examen de l'appareil respiratoire, on note, en avant, une respiration soufflante, en arrière, de la submatité, des râles sous-crépitaux aux deux bases, surtout à droite.

Le cœur est en arythmie complète. Le ventricule gauche est hypertrophié, la pointe abaissée sur la ligne mamelonnaire. On note, à l'auscultation, un souffle intense d'insuffisance mitrale à la pointe, se propageant fortement dans l'aiselle. Œdèmes aux membres inférieurs. Tension artérielle : 22/14.

B. W. : positif. Azotémie : 0,34. Présence d'albumine dans les urines.

On fait une saignée de 300 cc.

(+) Les observations I, II, III et IV ont été prises dans le Service du Professeur VIRET.

Le 23, la tension artérielle est de 17/11. Le malade est traité par la digitaline (50 gouttes) jusqu'au 26 mars.

Sous l'influence de la digitaline, le cœur devient plus régulier, mais le souffle mitral persiste. Les phénomènes pulmonaires s'amendent légèrement et les œdèmes diminuent, accompagnés d'une diurèse abondante.

Le 13 avril, le malade est très dyspnéique, ne peut rester en position couchée. Il est assis dans son lit, hâletant, le faciès pâle.

On note, à l'auscultation du cœur, de la tachyrythmie, un bruit de galop, un souffle mitral systolique.

Pouls : 128. Tens. art. : 19/12. Les œdèmes, en forte augmentation, sont surtout marqués aux membres inférieurs. Volume des urines : 1.500 cc.

On donne au malade un lavement purgatif et on lui fait une première injection intraveineuse de convallatoxine.

Le 14, les symptômes fonctionnels sont bien améliorés et la dyspnée a totalement disparu. Le cœur est plus régulier. Le souffle mitral et le galop persistent. Tens. art. : 15,5/9,5. Pouls : 108, petit, inégal. Aux deux bases pulmonaires, râles sous-crépitaux. Œdèmes des membres inférieurs. Vol. des urines : 1.250 cc. On fait une deuxième injection de convallatoxine.

Le 15, l'amélioration des symptômes fonctionnels persiste. Pas de dyspnée. Le malade accuse une amélioration de son état général. Le pouls est petit, inégal, irrégulier : 100 pulsations. Vol. des urines : 1.000 cc. On fait une troisième injection de convallatoxine.

Le 16, le cœur est tachyarythmique. Le pouls est irrégulier, petit, inégal : 92 puls. Tens. art. : 15/10. La congestion des bases pulmonaires est en régression ; pas de dyspnée. Le malade accuse une sensation de bien-être. Les œdèmes des membres inférieurs ont beaucoup diminué. Vol. des urines : 1.250 cc.

On fait une quatrième injection de convallatoxine.

Le 17, le cœur est tachycardique, mais régulier, avec souffle mitral systolique. Le pouls est petit, régulier : 90 puls.

Tens. art. : 15,5/10,5. Les râles congestifs des bases sont en diminution. Pas de dyspnée ; sensation de bien-être. Œdème léger aux membres inférieurs. Vol. des urines : 2.500 cc.

Le 18, pouls : 80 puls. Vol. des urines : 1.750 cc. Bon état général, pas de dyspnée.

A partir de cette date jusqu'au 23 avril, l'amélioration de l'état du malade se maintient. Le cœur se régularise, mais reste tachycardique. Le souffle systolique persiste. Le pouls demeure petit, inégal, régulier, oscillant entre 90 et 100 pulsations. Les râles congestifs pulmonaires, les œdèmes des membres inférieurs ont totalement disparu. Les urines oscillent entre 1.800 et 2.000 cc. L'état général est assez bon, il n'y a pas de dyspnée.

Le 23, le malade accuse une sensation de malaise. Il est un peu dyspnéique. Les signes physiques s'aggravent légèrement. Le malade est traité par la théobromose digitalique, suivie de théobromine pure.

Après des alternatives d'amélioration et d'aggravation, le malade accuse, le 13 juin, un malaise prononcé. Il est très dyspnéique, très angoissé, éprouve une douleur constrictive dans la région précordiale. On lui refait alors une série de quatre injections quotidiennes de convallatoxine, qui produisent de nouveau une grande amélioration. La dyspnée, la sensation d'angoisse disparaissent complètement. Le cœur, toutefois, reste très arythmique.

Le malade quitte l'hôpital quelques jours après.

Dans cette observation, la convallatoxine, qui a été utilisée consécutivement à d'autres tonicardiaques, nous révèle, par deux fois, une action intense et presque immédiate sur les symptômes fonctionnels, puisqu'il a suffi d'une seule injection pour faire cesser la dyspnée et la sensation d'angoisse.

Les contractions cardiaques sont régularisées et ralenties, le pouls tombant progressivement de 128 à 80

pulsations après quatre injections. Le souffle mitral n'est pas modifié. La tension artérielle maxima est abaissée de 19 à 15,5 ; la minima est également abaissée de 12 à 9,5.

Du côté respiratoire, les râles de congestion passive sont heureusement influencés et disparaissent après le traitement.

L'action diurétique est aussi très nette, mais plus lente, puisqu'elle se manifeste seulement après la quatrième injection, où le volume des urines remonte à 2.500 cc.

Les œdèmes sont également favorablement influencés ; ils diminuent peu à peu, puis disparaissent complètement.

Donc, chez ce malade, la convallatoxine a exercé une action tonicardiaque très favorable, tant sur les signes physiques que sur les symptômes fonctionnels, mais, néanmoins, de courte durée, puisque peu de temps après, le malade a dû reprendre de la digitale et de la théobromine.

OBSERVATION II.

H... Marie, 58 ans, plongeuse. Salle Espéronnier, lit 4.

Insuffisance ventriculaire gauche avec hypertension et crises d'angor.

Entre le 4 mai 1932. Malade, obèse, qui souffre depuis quatre mois environ. Surdité bilatérale prononcée. Se plaint de douleurs dans la région précordiale, qui s'irradient dans le dos et l'épaule gauche. Fourmillements dans le bras gauche et dans les jambes. Léger œdème des membres inférieurs. Dans la nuit, crises d'étouffement accompagnées de palpitations, Dyspnée d'effort,

Tous ces symptômes se manifestent plus ou moins à l'état latent et s'exaspèrent par crises. A la suite d'une nouvelle crise, la malade entre à l'hôpital où on lui fait, dès son entrée, une saignée de 300 cc. environ.

Le 4 mai, à l'examen de l'appareil circulatoire, on note des bruits du cœur réguliers, légèrement tachycardiques, un bruit de galop, pas de souffle. Le poulx est régulier, fort, 92 pulsations. Tens. art. ; 17,5/11, avec arythmie de tension. L'auscultation des poumons révèle des râles sous-crépitaux aux deux bases. Léger œdème aux membres inférieurs. Pas d'ascite. Le foie est douloureux, mais ne paraît pas augmenté de volume. La malade est légèrement dyspnéique.

B. W. : négatif. Azotémie : 0,43. On lui donne un lavement purgatif du Codex.

Le 5 mai, l'état de la malade paraît s'être aggravé. La dyspnée est intense. Le cœur est régulier, tachycardique. Bruit de galop, pas de souffle. Le poulx est régulier, fort : 100 puls. Tens. art. : 19,5/12 (aryth. de tens.). La respiration est soufflante, rude, de légers râles sous-crépitaux sont perçus aux deux bases.

Les œdèmes des membres inférieurs sont augmentés. Le foie est douloureux. Vol. des urines : 1.100 cc. On fait une première injection intraveineuse de convallatoxine.

Le 6, l'état de la malade paraît amélioré légèrement. Dans la nuit, légère crise de dyspnée, moins pénible que les précédentes. Au moment de l'examen, pas de dyspnée. Le poulx est régulier, fort : 96 puls. Vol. des urines : 1.250 cc. On fait une deuxième injection de convallatoxine.

Le 7, légère crise de dyspnée dans la nuit. Très légère dyspnée au moment de l'examen. Poulx : 92 puls. Tens. art. : 17/10,5 (aryth. de tens.). Les œdèmes des membres inférieurs sont en diminution. On fait une troisième injection de convallatoxine.

Le 8, la malade a passé une mauvaise nuit, ayant eu plusieurs crises d'étouffement. Au moment de l'examen, pas de dyspnée. Le cœur est régulier, tachycardique, les bruits, plus nettement perçus et plus forts que les jours précédents. Bruit

de galop, pas de souffle. Le pouls est régulier, fort, tachycardique : 92 puls. Tens. art. : 18/10,5 (aryth. de tens.). Râles sous-crépitaux aux deux bases pulmonaires. Les œdèmes des membres inférieurs ont totalement disparu. Vol. des urines : 1.000 cc. On fait une quatrième injection de convallatoxine.

Le 9, la malade accuse une grande amélioration. Pas de dyspnée au moment de l'examen ; la veille au soir, légère crise d'étouffement. La nuit a été bonne, sans crise. Le pouls est régulier, fort : 92 puls. Pas d'œdème aux membres inférieurs. Vol. des urines : 2.000 cc.

Le 10, l'amélioration des troubles fonctionnels persiste. La veille au soir, légère crise d'étouffement. La nuit a été bonne sans crise. Pas de dyspnée au moment de l'examen. A l'auscultation du cœur, le bruit de galop, moins net, tend à disparaître. Tens. art. : 18/11 (aryth. de tens.). Le pouls est régulier, fort : 88 puls. Vol. des urines : 950 cc.

Le 11, la malade éprouve une sensation de malaise, mais n'est pas dyspnéique au moment de l'examen. La veille au soir, elle a eu une crise de dyspnée plus forte que les jours précédents. Le pouls est régulier, tachycardique, un peu faible : 96 puls. Tens. art. : 15,5/8,5. L'arythmie de tension a disparu. Vol. des urines : 750 cc.. La malade est alors traitée par l'ouabaine en solution (30 gouttes par jour pendant 6 jours.

Dès le lendemain, la malade se sent bien mieux, n'a pas de dyspnée, pas d'oppression. Cette amélioration persiste jusqu'au 25 mai. Le cœur reste régulier, les bruits nets, le galop à peine perceptible. Pas de souffle. Le pouls reste régulier, fort, aux environs de 90 puls. La tension prise le 18 est de 15/9. Pas d'arythmie de tension. De légers râles sous-crépitaux persistent aux bases pulmonaires. Pas d'œdème aux membres inférieurs ; le foie n'est presque plus douloureux. La diurèse oscille entre 750 et 1.000 cc. La malade commence à se lever.

Mais le 25 mai, la malade a de nouveau une crise de dyspnée nocturne très intense. Les bruits du cœur s'assourdissent, avec quelques extra-systoles. La tension est de 18,5/12. L'arythmie de tension réapparaît et, le 29, la malade, qui s'était levée, meurt brusquement dans la salle.

La convallatoxine, que nous avons employée d'emblée chez cette malade, nous a donné, dans ce cas, des résultats moins favorables.

Les symptômes fonctionnels sont améliorés, les crises de dyspnée plus rares et moins douloureuses, mais celles-ci, toutefois, ne disparaissent pas complètement.

Les contractions cardiaques semblent renforcées après la troisième injection, leur ralentissement est surtout très marqué, le pouls passant de 100 à 88 pulsations après la série de quatre injections. La tension artérielle n'est pas modifiée.

Les râles sous-crépitaux des bases pulmonaires persistent. Le foie reste douloureux.

Les œdèmes ont été nettement influencés, ayant complètement disparu après la troisième injection.

La diurèse, par contre, n'est pas sensiblement modifiée ; le volume des urines atteint le taux de 2.000 cc. après les injections, toutefois, ce taux ne se maintient pas et redescend de suite à 900 cc.

Donc, en ce qui concerne cette malade, l'action de la convallatoxine a été faible et fugace. Par contre, l'ouabaine en solution s'est révélée très active, en apportant rapidement une grande amélioration dans l'état de la malade.

OBSERVATION III.

D... Joséphine, 40 ans. Salle Espéronnier, lit 13 et 19.

Congestion pulmonaire de la base droite et insuffisance cardiaque.

La malade fait un premier séjour à l'hôpital du 23 au 30 janvier 1932. Elle entre avec le diagnostic de congestion pulmo-

naire. Quelques jours auparavant, elle aurait éprouvé des sensations d'étouffement avec toux et expectoration. La température n'a pas été prise. Le psychisme de la malade, qui ne donne que très peu de renseignements précis, paraît assez faible.

A l'examen de l'appareil respiratoire, on note de la submatité de la base droite, un murmure respiratoire normal, des râles sous-crépitaux fins en bouffée à la fin de l'inspiration. L'auscultation du cœur révèle un cœur arythmique, mou, des bruits sourds, une ébauche de bruit de galop. Tens. art. : 12/8.

B. W. : très fortement positif. Azotémie : 0,20.

Après quelques jours de repos et de traitement, la malade est améliorée et envoyée, le 30, dans le Service de Dermatophyllographie.

La malade est alors traitée au Solmuth et au Stovarsol.

L'état cardiaque de la malade demeurant toujours précaire, on fait un orthodiagramme, qui montre un cœur globuleux, une hypertrophie ventriculaire gauche considérable, avec contour gauche très convexe, une saillie très importante de l'oreillette droite et une augmentation de volume du ventricule droit, traduisant la dilatation du cœur droit.

La malade est traitée successivement par la digitaline, solubaine, adoverne, ouabaine, digibaine.

Devant l'aggravation de son état cardiaque, elle est renvoyée dans le Service, où elle entre le 18 juin.

Malgré son très mauvais état général, elle est emmenée par sa famille le 19, mais revient le 23.

Le 23, l'auscultation du cœur révèle un cœur tachycardique (108 puls.), un souffle systolique aortique, un double souffle à la pointe (souffle systolique prédominant). Tens. art. : 13,5/9. A l'auscultation des poumons, on note de la submatité de la base droite et de l'obscurité respiratoire. Le foie est gros, douloureux à la pression, débordant les fausses côtes de trois travers de doigt. L'état général est très mauvais. La malade, très dyspnéique, éprouve des sensations d'asthénie et de défaillance.

Le 24, l'œdème des membres inférieurs apparaît. On note du tympanisme abdominal. On donne à la malade 60 gouttes de digitaline du 24 au 26 juin.

La digitaline n'ayant apporté aucune amélioration, ni dans les symptômes fonctionnels, ni dans les signes physiques, on fait à la malade une série de 4 injections quotidiennes de convallatoxine du 27 au 30 juin et, à partir du 1^{er} juillet, elle prend 1 gr. 50 de théobromine par jour.

Jusqu'au 1^{er} juillet, pas de modifications sensibles dans l'état de la malade ; le volume des urines ne dépasse pas 250 cc. Mais, à partir de cette date, il se produit une amélioration notable. Malgré la persistance des souffles orificiels, le cœur est mieux rythmé. Le foie est moins douloureux, a diminué de volume ; les œdèmes diminuent également. Le volume des urines passe brusquement de 250 à 1.000 cc., puis reste au taux de 1.000 et 1.500 cc. Le pouls oscille autour de 90 pulsations. La dyspnée disparaît progressivement et le 7 juillet, la malade, bien améliorée, quitte le service.

Dans cette observation, la convallatoxine associée à la théobromine, s'est montrée efficace après échec de la digitaline.

Sous son influence, l'état général de la malade s'améliore fortement et la dyspnée disparaît totalement.

Le rythme cardiaque est favorablement influencé puisque le pouls, qui était primitivement à 108 pulsations, se ralentit et se maintient à 90 pulsations.

L'action sur la diurèse et sur les œdèmes est encore plus nette. Le volume des urines, qui n'était que de 250 cc. s'élève rapidement à 1.000 et 1.500 cc. et se maintient à ce taux.

Les œdèmes diminuent ; le foie devient moins gros, moins douloureux.

OBSERVATION IV.

G.... Augustin, 28 ans, cultivateur. Salle Bichat, lit 1. Maladie de Osler.

Entre le 15 novembre 1932 pour anorexie et fatigue générale. Malade depuis un mois environ. La maladie a débuté par une fatigue généralisée et des douleurs dans le membre inférieur droit. Il n'y a pas eu de phénomènes articulaires.

Actuellement, le malade se plaint de fatigue, de dyspnée à la marche et de palpitations cardiaques. Il tousse assez fréquemment, crache beaucoup et aurait eu quelques crachats hémoptoïques. Amaigrissement, anorexie, pas de diarrhée ni de vomissements. Pas de vertiges, ni de céphalées, pas d'épistaxis.

A eu une légère atteinte de paludisme.

Antécédents. Célibataire. Parents et frères en bonne santé.

Le 15 novembre, l'examen de l'appareil circulatoire révèle un souffle diastolique aortique, un souffle systolique aortique et un souffle systolique mitral. Tens. art. 12/4.

L'examen des poumons révèle en arrière, à gauche, des frottements sur toute la hauteur, à droite, une respiration granuleuse et un retentissement de la toux.

Les réflexes sont normaux.

Le malade est traité par le salicylate de soude pendant 10 jours.

Le 18, léger état syncopal au moment de la prise de sang. A l'examen des poumons, on note, en arrière, à la base droite, quelques râles et, à la base gauche, une respiration soufflante, une expiration prolongée et de la submatité.

Rate non perceptible, foie non hypertrophié.

Examen du sang : B. W. : négatif. Azotémie : 0,95.

Examen des urines ; présence d'albumine, de sang ; dans le dépôt urinaire, présence d'hématies, de leucocytes, de débris épithéliaux. Pas de cylindres.

Le 24, les crachats sont sanglants, l'hyperthermie apparaît (38°). A l'auscultation du poumon, à gauche, en arrière, res-

piration soufflante, râles superficiels. A l'auscultation du cœur, souffle mitral atténué, souffle aortique renforcé. Tens. art. : 12,5/4. L'état général du malade s'aggrave, le teint est plombé, les ongles et muqueuses décolorées.

On fait au malade des injections quotidiennes de septicémine et de salicylate de soude.

L'état général reste mauvais ; la température, qui oscillait aux environs de 38° s'élève à 39°5, le 5 décembre. Le volume des urines varie entre 1.000 et 1.500 cc.

Le 6 décembre, le malade est très pâle, très dyspnéique, obligé de s'asseoir sur son lit. Il accuse une sensation de malaise. La situation paraît très grave. Les bruits du cœur sont sourds, très faibles, mous, embryocardiques. Le souffle systolique de la pointe est très mal perçu, par suite de la faiblesse des contractions cardiaques. Le pouls est régulier, assez faible : 104 puls. Vol. des urines : 1.000 cc. Temp. : 38°2. On fait au malade une injection intraveineuse de convallatoxine, de l'huile éthéro-camphrée, des injections sous-cutanées d'oxygène.

Le 7, le malade accuse une amélioration notable. Il est moins pâle ; la dyspnée a presque complètement disparu. Plus de sensation d'angoisse. Les bruits du cœur sont plus marqués, plus forts. Les souffles orificiels sont perçus plus nettement que la veille, souffle systolique à la pointe, souffle diastolique à la base plus léger et qui commence à être perçu. Le rythme embryocardique a disparu. Le pouls est régulier, plus fort que la veille : 92 puls. Vol. des urines : 1.500 cc. (albumine et sang). On a nettement l'impression que le myocarde a fortement réagi.

On refait au malade des injections de convallatoxine, d'huile éthéro-camphrée, d'oxygène.

Le 8, le malade se sent faible, mais n'est pas dyspnéique.

Le cœur est bien rythmé ; les bruits plus nets et plus forts que la veille. Les souffles orificiels sont très nettement perçus. Double souffle très net au foyer aortique, double souffle moins net à la pointe, avec prédominance du souffle systolique. Pas d'embryocardie. Le pouls est régulier, fort, dé-

pressible : 92 puls. Tens. art. : 11,5/4. Vol. des urines : 1.500 cc. (albumine et sang).

On fait des injections de convallatoxine, éther camphré, oxygène.

Le 9, le malade accuse une sensation de bien-être. Le cœur est bien rythmé, les bruits encore sourds. Double souffle systolique et diastolique à la pointe et à la base. Pas d'embryocardie. Pouls régulier, fort, dépressible : 92 puls. Tens. art. : 12,5/4. Pas de dyspnée, rien à l'auscultation des poumons. Vol. des urines : 2.000 cc. (albumine et sang).

On fait des injections de convallatoxine, éther camphré, oxygène.

Le 10, le malade accuse une grande amélioration. Pas de dyspnée. Les bruits du cœur sont encore assourdis, mais néanmoins nets. Double souffle à la pointe et à la base. Pouls régulier : 92 puls. Vol. des urines : 3.250 cc. A l'auscultation des poumons, quelques râles sous-crépitaux aux bases.

On fait des injections de convallatoxine, éther camphré, oxygène.

Le 12, l'état général est satisfaisant, pas de dyspnée. Les bruits du cœur demeurent légèrement assourdis, réguliers. Le pouls est fort, régulier : 92 puls. Pas de râles pulmonaires. Tens. art. : 13/4,5. Vol. des urines : 3.250 cc. (albumine et sang).

L'état du malade, qui, certains jours, se lève, reste ainsi stationnaire jusqu'aux derniers jours de décembre. La température demeure aux environs de 37°5 ; le pouls aux environs de 100 puls., la diurèse aux environs de 2.000 cc. La tension artérielle est de 13/4,5 le 17 ; 11,5/2,5 le 24. Les urines contiennent toujours des traces d'albumine et du sang.

On fait au malade des injections intraveineuses quotidiennes de salicylate de soude.

Le 27, le malade accuse une sensation de malaise, ne se lève pas. Pouls : 120 puls. Tens. art. : 11,5/2,5.

Le 2 janvier 1933, le foie est gros et douloureux ; pas d'œdème malléolaire. Pouls : 120 puls. Le malade est mis au régi-

me lacté. On lui donne un lavement purgatif ; des ventouses sont appliquées sur la région hépatique et on le traite par la digitaline.

Le 7, l'état général est mauvais. Le foie est gros et très douloureux, œdème de la face, œdème malléolaire. Depuis deux jours, les crachats sont hémoptoïques (pas de B. K.).

Dans la soirée du 7, se produisent plusieurs crises de dyspnée. Pouls : 100 puls.

Le 8, le malade meurt subitement.

A l'autopsie, liquide purulent verdâtre et plaques laiteuses dans le péricarde (l'examen bactériologique de l'épanchement n'a pas montré de germes bien caractérisés). Ventricule droit petit, ventricule gauche hypertrophié. Sur les valvules sigmoïdes aortiques, végétations bourgeonnantes, sur la grande valve de la valvule mitrale, ulcération du volume d'un pois; petite valve à bords sclérosés. Poumons congestionnés sans foyers d'hépatisation pouvant correspondre à des infarctus. Rein droit avec zone hémorragique dans la région sous-corticale. Rate volumineuse, foie énorme, muscade, type foie cardiaque.

Dans cette observation, la convallatoxine, associée à l'huile étherée-camphrée et à l'oxygène, s'est montrée d'une réelle efficacité.

Les symptômes fonctionnels ont été fortement améliorés. A la suite de la première injection, le malade accuse une grande amélioration, il n'est presque plus dyspnéique, la sensation d'angoisse a disparu complètement. Cette amélioration de l'état général se poursuit et, dans les jours suivants, la dyspnée disparaît et le malade éprouve une sensation de bien-être.

De même, le myocarde réagit fortement sous l'influence de la convallatoxine, les bruits du cœur, qui étaient sourds, faibles, sont renforcés et plus nettement perçus. Le rythme embryocardique disparaît.

Les souffles orificiels que l'on percevait à peine, par suite de la faiblesse des contractions, réapparaissent de nouveau avec une certaine intensité.

Le pouls est régularisé, ralenti et passe de 104 à 92 pulsations.

La diurèse est fortement augmentée et le volume des urines, dès les premières injections, s'élève au taux de 3.250 cc.

OBSERVATION V (+).

V..., 35 ans, mineur. Salle Combai, lit 3.

Asystolie globale chez un bronchitique chronique, emphysemateux et spécifique. Tuberculose pulmonaire révélée à l'examen histologique.

Fait un premier séjour en mai 1930. La maladie a débuté par des céphalées violentes, des douleurs lombaires, une asthénie généralisée, des douleurs dans les membres inférieurs accentuées par les efforts et la marche. Le malade n'a pas pris sa température. Le malade s'est plaint ensuite de dyspnée de décubitus avec quelques paroxysmes, toux, expectoration, du gonflement indolore du genou gauche. A noter dans ses antécédents des coliques de plomb et une bronchite chronique.

Au moment de l'examen, le malade est très dyspnéique, la face et l'extrémité des lèvres sont cyanosées, l'asthénie est marquée.

A l'examen de l'appareil pulmonaire, on note une toux fréquente, une expectoration abondante, spumeuse, aérée. Pas

(+) Les observations V, VI, VII ont été prises et communiquées par le Service du Professeur RIMBAUD.

d'hémoptysies. Matité généralisée, vibrations normales, râles fins disséminés dans les deux poumons.

Le cœur et le pouls sont tachyarythmiques ; la tension artérielle impossible à prendre.

Du côté de l'appareil digestif, on note une langue saburrale, des nausées, quelques douleurs épigastriques, de la constipation.

A l'examen des membres, la jambe gauche apparaît fortement œdématisée, le genou augmenté de volume. La température locale n'est pas augmentée. Choc rotulien net. B. W. fortement positif. Azotémie : 0,50.

Le malade est traité par une saignée, suivie de 4 injections quotidiennes de 0 mmgr. 25 d'ouabaine.

L'état général s'améliore. Le malade suit un traitement au cyanure de mercure et au muthanol.

Le 5 septembre, le malade revient à la suite d'une crise de dyspnée nocturne. On note des râles disséminés dans les deux poumons, un bruit de galop léger, de l'hépatomégalie.

Le malade est saigné, puis traité par l'ouabaine et la digitaline.

Le 22 septembre, le pouls est régulier : 112 puls. Tens. art. : 15/9. A l'auscultation du cœur, on note un bruit de galop très net. A l'auscultation des poumons, en arrière, gros râles de bronchite, ronflants et sibilants. La dyspnée est améliorée, la diurèse abondante : 2.500 cc.

Le malade fait un troisième séjour du 9 avril au 13 juillet 1931 et suit un traitement au cyanure de mercure.

Le malade revient le 5 janvier 1932.

Depuis un mois, il accuse un œdème malléolaire inférieur très marqué. La dyspnée est intense, il doit interrompre son travail. Il y a 15 jours, crachats hémoptoïques.

A l'examen, on note une cyanose intense, de la gêne respiratoire à la base du thorax, de la dyspnée d'effort et de décubitus.

Le cœur est gros. La pointe bat dans le 7^e espace intercostal. L'espace de Traube est à peu près complètement mat. On

note de la tachycardie (pouls : 120 puls.), un bruit de galop net avec pulsation ondulante ; pas de bruits anormaux. Quelques ronchus et sous-crépitaux aux bases pulmonaires. Le foie est gros, non douloureux, avec reflux hépatojugulaire. Les membres inférieurs sont œdématisés. Tens. art. : 12,5/9 (aryth. de tens. entre 12 et 10).

Le malade est traité du 5 au 8 janvier par la digitaline en injections intraveineuses (1/5 de mmgr. le matin) et en gouttes (5 gouttes de la sol. au 1/1.000 le soir).

La diurèse est influencée favorablement, mais l'état cardiaque ne reçoit que peu d'amélioration.

Le 23, on fait une saignée de 200 cc. et le malade prend de la digitaline jusqu'au 27.

En février, l'état cardiaque est amélioré. Tens. art. 12,5/8. L'arythmie de tension a disparu. La tachycardie, le bruit de galop persistent. On fait une série d'ampoules de novarsénobenzol (3 gr. 30 au total), puis le malade est traité par la poudre de feuilles de digitale du 22 février au 8 mars.

En avril, nouvelle défaillance cardiaque, que la digitaline et la théobromine n'améliorent pas. Le cœur est tachycardique, les bruits sont sourds, le pouls oscille autour de 110 pulsations. Les œdèmes des membres inférieurs sont importants ; le foie est très gros, mou, atteint la ligne ombilicale. Reflux hépatojugulaire. Le volume des urines varie de 5 à 800 cc.. Les urines contiennent de l'albumine. Le malade est angoissé, dyspnéique.

Du 15 au 18, on fait une série d'injections quotidiennes de convallatoxine, qui n'apportent aucune amélioration. L'état du malade continue à s'aggraver.

Le 19, subcoma. Le malade meurt le 20 avril.

Chez ce malade, la convallatoxine n'a produit aucun effet, échouant comme les autres toni-cardiaques.

OBSERVATION VI.

D..., 58 ans, cultivateur. Salle Combal, lit 7.

Insuffisance ventriculaire gauche, avec angor d'effort et de décubitus et arythmie complète. Asystolie globale.

Le malade fait un premier séjour dans le Service du 29 avril au 24 mai 1931.

Le 23, à la suite d'un refroidissement, le malade a brusquement une crise de dyspnée intense, des douleurs violentes précordiales irradiées au bras gauche, une sensation angoissante de mort imminente. La crise cesse brusquement.

Le malade accuse, en outre, de la dyspnée d'effort, des palpitations, de l'œdème malléolaire le soir. Polyurie, pollakiurie nocturne. Céphalées, bourdonnement d'oreille, brouillard devant les yeux. Sensation de doigt mort, vertiges, cryesthésie, amblyopie passagère, parésies transitoires.

L'examen du cœur révèle un bruit de galop gauche et un éclat du second bruit au foyer aortique. Tens. art. 19/10. Azotémie : 0,52. B. W. : négatif.

Le malade fait un deuxième séjour du 25 juin à fin août, à la suite d'une nouvelle crise d'angor.

A l'auscultation du cœur, l'arythmie est complète avec un bruit de galop. Tens. art. 14/9 avec arythmie de tension.

Traitement par la trinitrine, digitaline, quinidine.

Le malade revient le 14 novembre. Il éprouve une douleur en barre avec irradiation dans la région précordiale. La dyspnée est intense. Le cœur est en arythmie complète et le rythme embryocardique. Tens. art. : 12/8. Pas de signes périphériques d'insuffisance cardiaque. Pas d'albumine dans les urines. Le malade est traité par l'ouabaine suivie de théobromine.

Les bruits du cœur restent sourds. On note des phases courtes de tachyarythmie avec intervalles et rythme réguliers. Le pouls reste petit.

Le 5 décembre, se produit une crise d'angor très douloureuse, avec irradiations précordiales et occipitales, que l'on

traite avec résultat immédiat par injection sous-cutanée de stovaine à 2 % au niveau de l'extrémité antérieure du deuxième espace intercostal gauche.

Le 7, nouvelle crise avec irradiations cervico-occipitales, traitée avec le même succès par injection de stovaine dans la région paravertébrale de la nuque. Le malade, en outre, pendant toutes ces crises, prend de la trinitrine caféinée, puis de la quinicardine.

Le 4 janvier 1932, son état s'aggrave. Depuis 48 heures, les crachats sont hémoptoïques. Le foie est gros, douloureux, débordant de quatre doigts le rebord costal. On note une tachyarythmie très prononcée, un épanchement de la plèvre à droite. Le malade est très dyspnéique.

On le traite, du 4 au 7 janvier, par du sérum glucosé, ouabaine, huile camphrée, ventouses scarifiées, ponction thoracique. L'état cardiaque restant toujours très grave, on fait du 8 au 21 janvier, une injection quotidienne de convallatoxine associée au solucamphre et au sérum glucosé caféiné. Aucune amélioration des troubles fonctionnels. Le rythme cardiaque, seul, se régularise, et le pouls se maintient quelques jours aux environs de 70 pulsations.

Le 26 janvier, on note de l'embryocardie, un gros œdème généralisé avec localisation maxima au niveau de la base du thorax ; aux poumons, un souffle broncho-pneumonique à la base gauche. Obscurité respiratoire complète à droite. Hydrothorax.

Le malade est traité sans aucun résultat par du strophanthus, puis, de nouveau, par 6 ampoules quotidiennes de convallatoxine, de la théobromine.

Il meurt le 10 février.

Chez ce malade, encore, la convallatoxine, même associée à d'autres toni-cardiques, n'a apporté aucune amélioration. Elle paraît avoir exercé seulement une action sur le rythme cardiaque, qui s'est régularisé, ralenti et maintenu pendant quelques jours, à 72 pulsations.

OBSERVATION VII.

C... Joseph, 64 ans, cultivateur. Salle Combal, lit 23.

Insuffisance cardiaque à forme dyspnéique chez un myocarditique.

Le malade entre le 2 septembre 1932 pour crises asthmatiformes survenant la nuit, de la dyspnée de décubitus prononcée. Il déclare mieux respirer quand il est debout que lorsqu'il est au lit.

A 17 ans, fièvre typhoïde, ostéite humérale et tibiale consécutives. Ulcère variqueux à la jambe gauche.

A l'examen, le 2 septembre, on note des bruits du cœur précipités, un bruit de galop. Tens. art. 15/12 (aryth. de tens.). Du côté pulmonaire, signes d'emphysème, râles de congestion aux bases.

B. W. : négatif. Azotémie : 0,35.

Le malade est traité successivement par l'ouabaine en injections (1 mmgr.), solubaine, digitaline en injections (1 mmgr.) sans que son état soit notablement amélioré.

Le 28, le malade a eu dans la nuit une violente crise de dyspnée. Au moment de l'examen, il est très dyspnéique. On lui fait une injection intraveineuse de convallatoxine.

Le 29, le malade accuse une grande amélioration. Il respire mieux et les crises d'oppression ne se sont pas renouvelées.

Le volume des urines qui, dans les jours précédents, avait constamment diminué, passe de 1.500 à 3.000 cc. sous l'influence de la convallatoxine.

Les injections de convallatoxine sont renouvelées les 2, 4, 7, 10, 11 et 12 octobre. L'amélioration de l'état du malade se poursuit. L'influence sur la diurèse est particulièrement marquée.

Taux de la diurèse :

Le 2 octobre : 2.000 cc.

Le 3 octobre : 2.500 cc

Le 4 octobre : 2.000 cc.

Le 5 octobre : 4.000 cc.
Le 6 octobre : 2.000 cc.
Le 7 octobre : 2.500 cc.
Le 8 octobre : 3.000 cc.
Le 9 octobre : 1.500 cc.
Le 10 octobre : 2.500 cc.
Le 11 octobre : 3.000 cc.
Le 12 octobre : 1.500 cc.

Le 13, le malade tousse, crache beaucoup; la dyspnée est intense. On interrompt les injections de convallatoxine et on lui fait une saignée de 400 cc.

Le 18, on note de l'œdème aux membres inférieurs, surtout à droite. Pouls : 100 pulsations.

Le 20, le rythme cardiaque est tachycardique, embryocardique. Les bruits du cœur sont assourdis. Pouls régulier : 108 pulsations. Tens. art. 24/12.

On fait une saignée de 200 cc., puis le malade reçoit successivement, dans les jours suivants, 1 mmgr. de digitaline et 1 mmgr. d'ouabaine sans amélioration notable.

Le 31, le cœur est sourd, régulier, le rythme embryocardique. Pouls : 112 puls. Tens. art. : 20/13 (aryth. de tens.). Le malade est saigné de nouveau, puis traité par le glucose et insuline (100 gr. de glucose, 10 unités d'insuline par jour) jusqu'au 11 novembre.

Le 12 novembre, le malade accuse une amélioration de son état général. Il est moins dyspnéique, dort mieux. L'œdème des membres inférieurs persiste. La diurèse est revenue à un taux assez élevé, qui atteint parfois 4.000 cc.

Cette amélioration n'est encore que passagère et le 21, l'état du malade s'aggrave de nouveau. Le cœur est tachycardique, embryocardique. Le malade est très dyspnéique, des crises paroxystiques se produisent. Le taux de la diurèse décroît sans cesse, puis oscille entre 500 et 1.000 cc.

Un nouveau traitement par le glucose et insuline, une nouvelle série d'injections d'ouabaine ne donnent aucun résultat et le malade meurt le 8 décembre.

A l'autopsie, hydrothorax bilatéral important, cœur gros, épanchement péricardique. L'examen anatomique du cœur montre une hypertrophie considérable et une dilatation des ventricules.

Dans cette observation, nous voyons la convallatoxine exercer une action très favorable sur les troubles fonctionnels, en provoquant rapidement, après une seule injection, la disparition des crises d'oppression et une grande diminution de la gêne respiratoire.

Mais cette action sur la dyspnée est de courte durée, puisque le 13 octobre, après une série de 6 injections, le malade, de nouveau dyspnéique, doit être saigné, puis traité dans les jours suivants, avec d'autres toniques cardiaques.

L'action sur la diurèse est aussi très marquée, puisque la première injection fait s'élever le volume des urines à 3.000 cc. En examinant la courbe de la diurèse, nous pouvons remarquer que chaque injection de convallatoxine produit immédiatement une forte augmentation du volume des urines. Mais, cette action est également de courte durée ; le taux de la diurèse retombe dès qu'on cesse la convallatoxine, et il faut noter, en outre, que les dernières injections agissent dans ce sens beaucoup plus faiblement que les premières.

CONCLUSIONS

L'exposé de ces observations nous permet de résumer ainsi les propriétés cardiotoniques de la convallatoxine :

Les symptômes fonctionnels sont fortement améliorés ; en général, la dyspnée, la sensation d'angoisse, les crises d'oppression s'amendent rapidement (obs. I, II, III, IV, VII), parfois même après une seule injection (obs. I, IV, VII).

La convallatoxine régularise, ralentit et renforce les contractions cardiaques, propriétés essentielles dont nous retrouvons les effets dans la plupart de nos observations (obs. I, II, III, IV, VI).

Les râles pulmonaires de congestion passive diminuent rapidement, puis disparaissent (obs. I).

L'action sur la diurèse est particulièrement intense et sous l'influence des premières injections, le taux des urines s'élève rapidement (obs. I, II, III, IV, VII).

Les œdèmes disparaissent (obs. I, II, III), le foie devient moins gros, moins douloureux (obs. III).

La convallatoxine a donc des propriétés cardiotoniques indiscutables, mais il nous faut remarquer toutefois que ce médicament, quoique énergique, n'a eu souvent qu'une action de courte durée (obs. I, II,

VII) ou bien n'a donné que des résultats partiels (obs. II).

De plus, nous avons enregistré deux échecs complets, observations V et VI, où la convallatoxine, même associée à d'autres tonicardiaques et employée à doses prolongées, n'a apporté aucune amélioration, tant des signes physiques que des symptômes fonctionnels. Mais, dans ces deux cas, la dégénérescence du myocarde était peut-être telle que celui-ci n'était plus capable de réagir à aucun tonicardiaque.

Quoiqu'il en soit, l'ensemble de ces observations, nous laisse l'impression que la convallatoxine, malgré des propriétés cardiotoniques énergiques, donne des résultats assez inconstants et, en général, de courte durée.

Quant aux indications thérapeutiques, le petit nombre de nos observations ne nous permet pas de les définir nettement. Il nous semble cependant que la convallatoxine paraît particulièrement active dans les formes dyspnéiques d'insuffisance cardiaque.

Nous n'avons pas la prétention, avec quelques observations, de porter un jugement définitif sur la valeur thérapeutique de la convallatoxine, nous espérons seulement avoir contribué, dans une modeste part, à l'étude des propriétés et des indications thérapeutiques de ce nouveau médicament.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- AUBERTIN, LÉVY et WESTER. — *Les injections intraveineuses de convallatoxine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque*, Paris Médical, 7 mai 1932, p. 405.
- BARDET. — *Nouveaux remèdes*, 1888.
- BOGOGAWLENSKY. — *Journal de Thérapeutique de Gubler*, t. VIII, p. 478, 1881.
- COUPEROT. — *Contribution à l'étude de la thérapeutique cardiaque: la convallamarine en injections intraveineuses*, Thèse Paris, 1926.
- COZE et SIMON. — *Recherches comparatives sur l'action physiologique du muguet et de la digitale*, Bull. gén. de Thérapeutique, t. 105, 1883, p. 489.
- DUMAS, BRUNAT et VERNAUD. — *Bons effets de la convallamarine dans un cas d'asystolie irréductible, avec intolérance pour la digitaline et ses succédanés et dans un cas de gros cœur primitif avec pleurésie cardiaque récidivante*, Lyon médical, 17 juillet 1927, p. 48.
- FONSSAGRIVES. — *Traité de matière médicale*, p. 554.
- FROMHERZ et WELSCH. — *L'action cardiotonique de la convallatoxine, un glucoside cristallisé du convallaria maialis*, Archiv. für. experimentelle Pathologie und Pharmakologie, vol. 161, fasc. 3, 15 mai 1931.

- HARDY. — *Bulletin général de Thérapeutique*, 1882.
- KARRER. — *Glucoside cristallisé actif sur le cœur, extrait du convallaria maialis*, Helv. Chim. Acta., t. XII ; 1929, *Journal de Pharmacie et de Chimie*, n° 9, 16 juin 1929, p. 580.
- LAIGNEL-LAVASTINE et Paul GEORGE. — *Insuffisance cardiaque irréductible à la digitaline et à l'ouabaine, réductible par la convallamarine*, Soc. med. des Hôpitaux de Paris, Bull. du 14 mai 1926, p. 765.
- LAIGRE. — *Etude physiologique du convallaria maialis et de ses principes actifs*, Thèse Paris, 1903.
- LANGLEBERT. — *Note sur le convallaria maialis*, Bull. gén. de Thérapeutique, t. 103, 1882, p. 74.
- LAUBRY et ROUTIER. — *Les injections intraveineuses de convallamarine en thérapeutique cardiaque*, Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 24 juillet 1925, p. 1207.
- LAUBRY et TROCMÉ. — *La convallamarine en Thérapeutique cardiaque*, Bull. gén. de Thérapeutique, t. 178, 1927, p. 370.
- MARMÉ. — *Ueber die convallamarin, ein neues herzgift*, Nachricht. von der K. Gesellschaft der Wissens Göttingen, 1867, p. 160.
- MARTIN. — *Composition chimique de la fleur du muguet des bois*, Bull. gén. de Thérapeutique, t. 69, 1865, p. 128.
- MAUREL. — *Contribution à l'étude de l'action de la convallamarine sur les organes de la circulation et sur les éléments du sang*, C. R. de la Soc. de Biologie, t. 61, 1906, p. 82.
- MAUREL. — *Fixation des doses minima mortelles de convallamarine pour quelques vertébrés*, C. R. de la Soc. de Biologie, t. 61, 1906, p. 52.

MAUREL. — *Influence des principales voies d'administration sur les doses minima mortelles de convallamarine pour la grenouille, le pigeon et le lapin*, C. R. de la Soc. de Biologie, t. 62, 1907, p. 1036.

OKHUSIMA. — *Arch. für exeperimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 1922, p. 258.

POUCHET et CHEVALIER. — *Sur le muguet et ses principes actifs*, Bull. gén. de Thérapeutique, t. 146, 1903, p. 337.

REBOUL. — *Lyon médical*, XLVII, p. 35.

ROSTAING. — *La valeur thérapeutique du muguet des bois*, Thèse Lyon, 1904.

SÉE. G. — *Sur un nouveau médicament cardiaque. Recherches expérimentales sur le muguet (convallaria maialis)*, Bul. gén. de thérapeutique, t. 103, 1882, p. 49.

TANRET. — *Sur la convallamarine, principe actif du muguet*, Bull. gén. de thérapeutique, t. 103, 1882, p. 179.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	9
PREMIERE PARTIE	
LE MUGUET ET SES PRINCIPES ACTIFS EN THÉRAPEUTIQUE CARDIAQUE.	
<i>Chapitre premier.</i> — Etude botanique	13
<i>Chapitre II.</i> — Etude chimique	14
<i>Chapitre III.</i> — Etude physiologique	17
a) Du convallaria maialis	17
b) De la convallamarine	18
c) De la convallarine	19
<i>Chapitre IV.</i> — Etude thérapeutique	21
a) Du convallaria maialis	21
b) De la convallamarine	23
DEUXIEME PARTIE	
LA CONVALLATOXINE EN THÉRAPEUTIQUE CARDIAQUE	
<i>Chapitre I.</i> — Etude chimique	27
<i>Chapitre II.</i> — Etude physiologique	29
<i>Chapitre III.</i> — Etude thérapeutique	32
<i>Observations</i>	35
CONCLUSIONS	56
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	58

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

En ma qualité de Censeur de
tour, j'ai lu la Thèse ayant pour
titre :

« *Les injections intraveineu-
ses de convallatoxine en théra-
peutique cardiaque* ».

par M. Pierre THOMAS

Je pense que la Faculté peut
en permettre l'impression.

Montpellier, le 25 janvier 1933

Le Professeur :

VIRES.

Vu :

Montpellier le 15 janvier 1933

Le Doyen :

EUZIERES.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 26 janvier 1933

Le Recteur:

TAILLIART.



IMPRIMERIE
MARI-LAVIT
1, RUE DE SAUVAGES, 1
(PONT-DE-LATTES)
MONTPELLIER



